

# Diabetes og det, der ligner!!

## - mere end blot type 1 og 2

# Konklusion

- Type II DM fænotypen er under pres!
- Autoimmune diabetesformer (e.g. DM I og LADA) kan have type 2 fænotype
- Monogene/polygene diabetesformer er underdiagnosticerede (e.g. MODY varianter)
- Sjældne diabetesformer er måske ikke så sjældne endda!
- Behandlingen af de forskellige diabetesformer skal individualiseres
- Vær nysgerrige, hvis fænotypen driller lidt!

# Diabetes mellitus type I

Debut før 40-års alderen

Oftest normalvægtige

Faste C-peptid < 300 pmol/l

Stimuleret C-peptid < 600 pmol/l

Insulinbehandling indenfor det første år

Ofte debut med ketose/ketoacidose

Oftest GAD antistof positiv

# Diabetes mellitus type II

Oftest debut efter 40-års alderen

Oftest overvægtige

Faste C-peptid > 300 pmol/l

Stimuleret C-peptid > 600 pmol/l

(Diæt- og) tabletbehandling ud over det første år

Ofte led i insulinresistens syndromet

# Vanetænkning...

- Type I diabetes – insulinkrævende diabetes – ketoacidose – ungdomsdiabetes – normalt eller lavt BMI
- Type II diabetes – ikke-insulinkrævende – højt BMI – aldrig ketoacidose - aldersdiabetes

## Aetiological Classification of Diabetes Mellitus

**Type 1** Profound  $\beta$  cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency.

- A. *Autoimmune*
- B. *Idiopathic*

**Type 2** May range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with or without insulin resistance.

### Latent Autoimmune Diabetes in Adults

Adult age at onset, presence of circulating islet autoantibodies and insulin independence at and during the first six months after diagnosis.

### Gestational diabetes

Carbohydrate intolerance with onset or first recognition during pregnancy.

### Other Specific Types

- A. *Genetic defects of  $\beta$  cell function*
  - Chromosome 20, HNF4a (MODY1)
  - Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
  - Chromosome 12, HNF1a (MODY3)
  - Chromosome 13, IPFI (MODY4)
  - Mitochondrial DNA 3243 mutation
  - Others
- B. *Genetic defects in insulin action*
  - Type A insulin resistance
  - Leprechaunism
  - Rabson-Mendenhall syndrome
  - Lipoatrophic diabetes
  - Others
- C. *Diseases of the exocrine pancreas*
  - Fibrocalculous pancreatopathy
  - Pancreatitis
  - Trauma / pancreatectomy
  - Neoplasia
  - Cystic fibrosis
  - Haemochromatosis
  - Others

- D. *Endocrinopathies*
  - Cushing's syndrome
  - Acromegaly
  - Phaeochromocytoma
  - Glucagonoma
  - Hyperthyroidism
  - Somatostatinoma
  - Others

- E. *Drug or chemical induced*
  - Nicotinic acid
  - Glucocorticoids
  - Thyroid hormone
  - $\alpha$ -adrenergic agonists
  - $\beta$ -adrenergic agonists
  - Thiazides
  - Dilantin
  - Pentamidine
  - Vacor
  - Interferon- $\alpha$  therapy
  - Others

- F. *Infections*
  - Congenital rubella
  - Cytomegalovirus
  - Others

- G. *Uncommon forms of immune-mediated diabetes*
  - Insulin autoimmune syndrome (antibodies to insulin)
  - Anti-insulin receptor antibodies
  - "Stiff Man" syndrome
  - Others

- H. *Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes*
  - Down's syndrome
  - Friedreich's ataxia
  - Huntington's chorea
  - Klinefelter's syndrome
  - Lawrence-Moon-Biedel syndrome
  - Myotonic dystrophy
  - Porphyria
  - Prader-Willi syndrome
  - Turner's syndrome
  - Wolfram's syndrome
  - Others

Oversigt over diabetesformer.....

## Type II diabetes

- Knytter sig til forekomsten af det metaboliske syndrom
  - Hypertension, dyslipidæmi, adipositas etc.
- Prævalensen stigende – incidensen varierende globalt
- Arvelige momenter og livsstilsfaktorer

## Type II diabetes

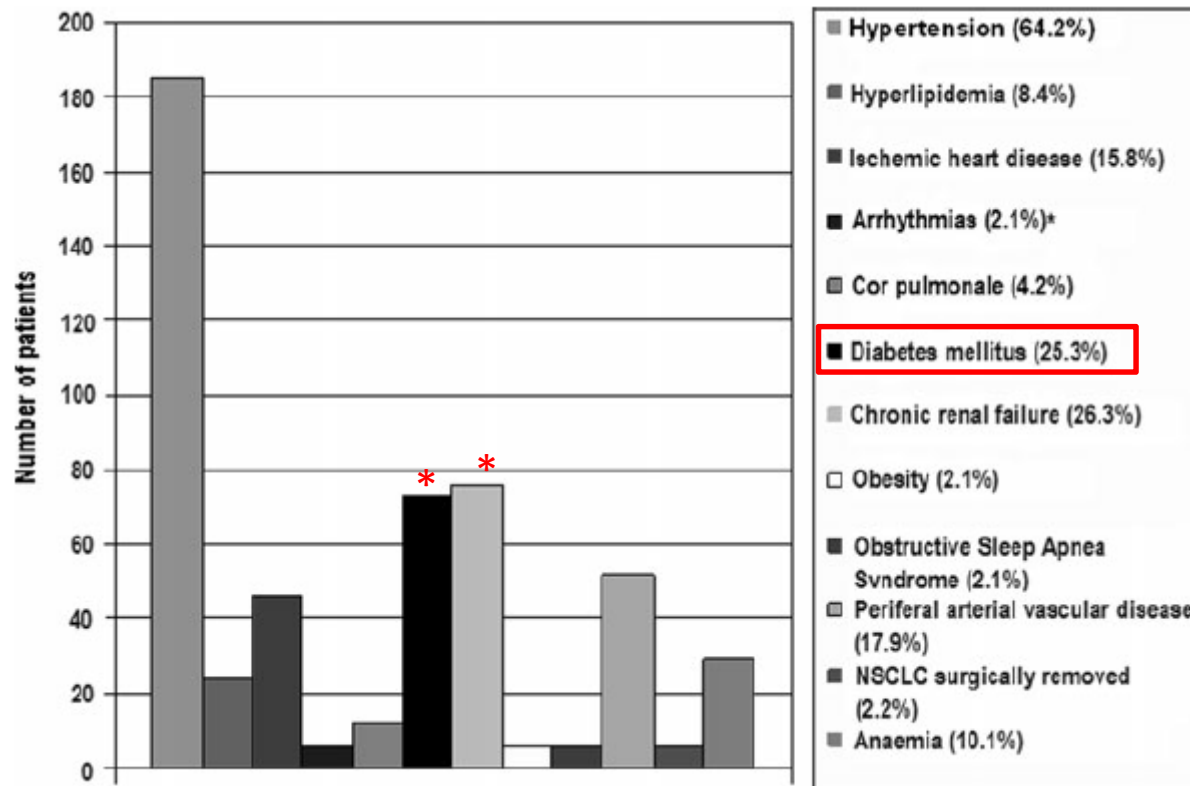
- Knytter sig til forekomsten af det metaboliske syndrom
  - Hypertension, dyslipidæmi, adipositas etc.
- Prævalensen stigende – incidensen varierende globalt
- Hereditære momenter og livsstilsfaktorer
- Udtalt co-morbiditet



# Co-morbiditet ved hjertesvigt

Myocardial infarction	452	22
Peripheral arterial disease	277	13.5
Cerebrovascular disease	276	13.5
Dementia	126	13,5
Chronic obstructive pulmonary disease	562	27.4
Connective tissue diseases	88	4.3
Peptic ulcer	205	10
Mild liver disease	107	5.2
Diabetes	909	44.3
Hemiparesis	36	1.7
Chronic renal impairment	632	30.8
Diabetes with target-organ damage	416	20.3
Any tumor	227	11.1
Leukemia	20	1
Lymphoma,	17	0.8
Severe or moderate chronic liver disease	37	1.8
Metastatic solid tumors	18	0.9
AIDS	11	0.5

# Co-morbiditet hos KOL patienter



## Type II diabetes

- Knytter sig til forekomsten af det metaboliske syndrom
  - Hypertension, dyslipidæmi, adipositas etc.
- Prævalensen stigende – incidensen varierende globalt
- Hereditære momenter og livsstilsfaktorer
- Udtalt co-morbiditet
- Senmanifestationer ved diagnosticering

## Hvordan fordeler diabetesformerne sig?

- "Type II diabetes" udgør ca. 90%
  - LADA ca. 10%
  - MODY ca. 1%
- Type I diabetes udgør ca. 10%
- Andre: MIDD/MELAS, sekundære diabetesformer (e.g. Cushing)

## Og så lige et ekstra indspark....

- Behandling med immun-checkpoint hæmmere (e.g. Ipilimumab) kan medføre en række endokrinologiske manifestationer
- Bruges f.eks. med succés i behandlingen af malignt melanom

# Sygehistorie

- 63-årig kvinde i behandling med Ipilimumab for dissemineret malignt melanom. Efter 4. behandlingsserie udviklede patienten nedsat stofskifte. En uge senere indlagt med kvalme, opkastninger, svimmelhed og almen utilpashed og hovedpine
- pH på 7,23; bicarbonat 7,4mmol/l og blodglukose på 22mM
- HbA1c - 54mmol/mol

# Sygehistorier

## Sygehistorie

- 31-årig kvinde med diabetes siden 6-års alderen
- Primært intet insulinbehov
- Får diagnosen diabetes type 1
- Måler tilfældigt et let forhøjet BG på sin datter – denne bliver screenet for MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young)
- Datteren får påvist mutation i glukokinasegenet – MODY 2



## Sygehistorie - fortsat

- Patienten får målt c-peptid og GAD antistof (blev ikke målt ved debut)
- Næsten umåleligt lav c-peptid og ingen GAD antistoffer
- Får konstateret samme mutation som datteren
- Har pt. både type 1 diabetes og MODY?

# MODY diagnostik

- Tidlig sygdomsdebut (ofte før 25-års alderen)
- Et nedarvningsmønster med diabetes i 2-3 eller flere konsekutive generationer (tydende på autosomal dominant arvegang)
- En fænotype, der hyppigt mere ligner type 2 diabetes end type 1 diabetes
- Sygdommen kan ofte, men ikke altid, behandles med diæt eller tabletter
- MODY udgør op til 10% af non-type 1 diabetes (UK studie)

# Andre diabetesformer

- Gestationel diabetes
- "Dobbeldiabetes" (type 1 + insulinresistens)
- Steroidudløst diabetes
- Neonatal diabetes\*
- Type 3 diabetes\*
  - Pancreatitis, cystisk fibrose, Alzheimer

# Neonatal diabetes - sygehistorie

- 40 år – diabetes siden fødslen
- BMI 22,6
- Behandling: 38 enh Degludec + NR pn
- HbA1c 65mmol/mol
- Ny behandling: Glimepirid 50 mg(!) + 10-12enh Lantus
- Tillæg af GLP-1 analog
- HbA1c 48mmol/mol

# Type 3C diabetes

- Ses efter pancreatitis (alkoholinduceret, galdestensinduceret, efter ERCP, cystisk fibrose, pancreas cancer, pancreatectomi – både endokrin som eksokrin skade)
- Oftest manglende glukagonsekretion – øget risiko for hypoglykæmi

## Hvordan fordeler diabetesformerne sig?

- "Type II diabetes" udgør ca. 90%
  - LADA ca. 10%
  - MODY ca. 1%
- Type I diabetes udgør ca. 10%
- **Andre: MIDD/MELAS, sekundære diabetesformer (e.g. Cushing)**

- MIDD og MELAS

# Mitochondrielt relaterede sygdomme

# Sygehistorie

- 18-årig pige indlægges med nydiagnosticeret diabetes
- Opstarter insulin på vanlig vis
- Stuegangsgående læge konstaterer, at pt. har høreapparat og foranstalter en genetisk undersøgelse
- Forinden er det oplyst, at mater ligeledes har diabetes med beskeden perceptivt høretab



Det samme som moderen....

# **HVAD MON DENNE PIGE FEJLER??**

# MIDD

- Komponenter
  - Maternally Inherited Diabetes and Deafness
- Mitochondriel diabetes
- Meget variabel klinisk manifestation
- Ofte myopati – grundet høj koncentration af mitochondrier

### Neurologic - central

- Ataxia
- Movement disorder
- Spasticity
- Seizures
- Stroke-like episodes
- Migraine
- Encephalopathy
- Cognitive impairment

### Neuropsychiatric

- Depression
- Fatigue
- Psychosis

### Cardiac

- Conduction abnormalities
- Cardiomyopathy: hypertrophic > dilated

### Renal

- Renal tubular defects
- Toni-Fanconi-Debre syndrome

### Musculoskeletal

- Myopathy
  - Skeletal muscle: ocular > axial/proximal > bulbar > distal muscles
  - Smooth muscle: dysphagia
- Cardiac: cardiomyopathy
- Myalgia

### Gastrointestinal

- Dysphagia
- Dysmotility: gastroparesis, diarrhoea, constipation, and/or pseudo-obstruction
- Hepatic failure

### Ocular

- Myopathy: ophthalmoplegia and/or ptosis
- Optic atrophy
- Pigmentary retinopathy
- Cataract

### Other

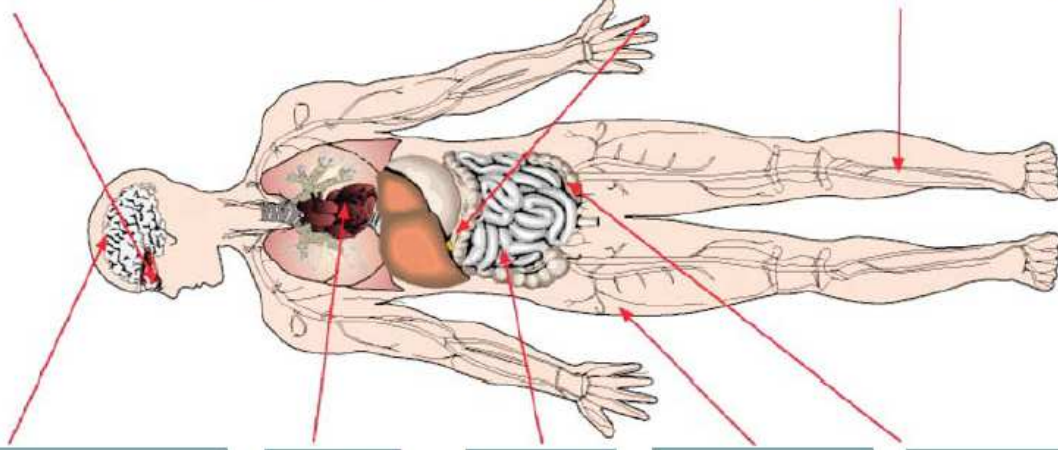
- Short stature
- Spontaneous abortion

### Endocrine

- Diabetes mellitus
- Hypothyroidism
- Hypoparathyroidism
- Gonadal failure
- Growth hormone deficiency

### Neurologic peripheral

- Axonal polyneuropathy
- Sensory ataxia
- Sensorineural hearing loss
- Autonomic dysfunction



# Sygehistorie

- 46-årig mand indlægges på regionssygehus under billedet af apoplexi
- Kendt med diabetes i en årrække, dysreguleret
- Op til indlæggelsen fjernhedstilfælde og epilepsilignende manifestationer

## Sygehistorie - fortsat

- CT-scanning af cerebrum uden oplagte forandringer
- MR scanning viser områder med ukarakteristisk opladning, ingen hæmorrhagier
- Lab-data viser bl.a. markant forhøjet P-laktat
- Har I gættet, hvad pt. fejler??

# MELAS

- Komponenter
  - Mycopathy – Encephalopathy – Lactic Acidosis - Stroke
- Forløbet meget individuelt – mutationsbyrden spiller ind
- Jo større mutationsbyrde des flere manifestationer

## Take home messages

- Nogle diabetesformer har betydeligt overlap – kan udgøre et kontinuum
- Diabetes er en multifaktoriel sygdom
- Diabetes optræder både i monogene og plurigene varianter
- Fænotypen er kun vejledende
- Jævnlig screening for autoimmun co-morbiditet kan være af værdi
- Husk at spørge ind til familianamnesen, perceptivt høretab, stroke-lignende tilfælde, myopatisymptomer og.....